



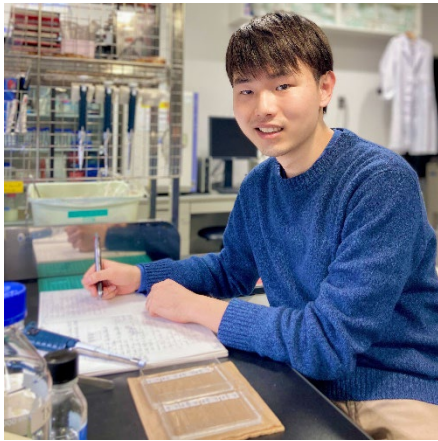
**Special Seminar at Radiation Biology Center**

**Graduate School of Biostudies**



**2024年3月11日（月） 17：00～**

**放射線生物研究センター 1階セミナー室**



## DNA複製ストレス“耐性”の深層

**五十嵐 太一 先生**

北里大学大学院博士課程

国立がん研究センター研究所

ゲノムストレス応答学ユニット

### Abstract

「ゲノム不安定性」として知られる、細胞生存の調整に係る遺伝子の損傷に関与し得るゲノムの変化・異常は、多くのがんに共通する特徴である。歴史的に、DNA修復遺伝子（BRCA1/2 など）の pathological な変異に端を発する遺伝性（hereditary）がんについては、そのゲノム不安定性獲得機構について様々な議論が為されてきた。だが、非遺伝性（sporadic）がんにおける DNA 修復遺伝子の変異は低頻度でしか認められないため、先の議論をこれらに適用する際には注意が必要である。近年、ゲノム不安定性の原因として、DNA 複製が妨害される現象（DNA 複製ストレス）が注目されている。様々な要因が報告されているものの、それがゲノム不安定性に帰結する機序については、十分な議論が為されていない。

発表者ら研究グループは、発がん性 KRAS の発現に伴うヘテロクロマチン形成が、DNA 複製ストレスを誘導することを最近報告した\*。本題では、これに回答した ATR（Ataxia Telangiectasia and Rad3-related kinase）が不連続合成を行う PrimPol（Primase-Polymerase）を介した DNA 複製ストレス耐性を亢進し、ゲノム不安定性を伴う細胞生存を可能にする機序を提案する。また、過去のがん研究を省察したうえで、本研究の持つ生物学的な意義を定義し、細胞生存戦略について再考したい。

\* Igarashi et al. An ATR-PrimPol pathway confers tolerance to oncogenic KRAS-induced and heterochromatin-associated replication stress. *Nature Communications* 14:4991 2023

DNA 複製ストレスは内因性に発生する細胞ストレスの中で大きな割合を占めており、そのようなストレスが長い期間積み重なって、最終的にがんが発生すると考えられています。今回のセミナーでは、その「長い期間積み重なる」現象に正面から取り組み、その過程を詳らかにした、五十嵐先生の非常に興味深い研究について解説して頂きます。がん研究、ゲノム不安定性の研究にご興味のある先生方は、ぜひご来聴ください。

### 〈連絡先〉

京都大学大学院生命科学研究科 ゲノム生物学講座 ゲノム損傷応答学分野

安原 崇哲 TEL: 075-753-7565 E-mail: [yasuhara.takaaki.7r@kyoto-u.ac.jp](mailto:yasuhara.takaaki.7r@kyoto-u.ac.jp)